(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro





(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Oktober 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 2004/087646 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 265/32, 413/12, 413/14, 417/12, 401/14, 401/12, C07C 275/26, A61K 31/5377, 31/444, 31/4439, A61P 7/02 103 29 295.0 60/483,897 30. Juni 2003 (30.06.2003) DE 2. Juli 2003 (02.07.2003) US

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP2004/002350

(22) Internationales Anmeldedatum:

8. März 2004 (08.03.2004)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(20) Veronenthenungssprache

(30) Angaben zur Priorität: 103 15 377.2

3. April 2003 (03.04.2003) DE

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Im Langgewann 54, 69469 Weinheim (DE). DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg (DE). CEZANNE, Bertram [DE/DE]; Bahnstrasse 74,

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von

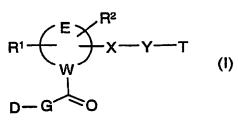
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PYRROLIDINO-1,2-DICARBOXY-1-(PHENYLAMIDE)-2-(4-(3-OXO-MORPHOLINO-4-YL)-PHENYLAMIDE)
DERIVATIVES AND RELATED COMPOUNDS FOR USE AS INHIBITORS OF COAGULATION FACTOR XA IN THE
TREATMENT OF THROMBO-EMBOLIC DISEASES

(54) Bezeichnung: PYRROLIDIN -1,2-DICARBONSÄURE-1-(PHENYLAMID) -2- (4-(3-OXO-MORPHOLIN-4-YL)-PHENYLAMID) DERIVATE UND VERWANDTE VERBINDUNGEN ALS INHIBITOREN DES KOAGULATIONSFAKTORS XAZUR BEHANDLUNG VON THROMBOEMBOLISCHEN ERKRANKUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to the compounds of formula (I), wherein W represents N, CR³, or a sp² hybridized C atom, E, together with W, represents a 3- to 7-membered saturated carbocylic or heterocyclic ring having 0 to 3 N atoms, 0 to 2 O atoms and/or 0 to 2 S atoms, which ring may contain a double bond, D represents a mononuclear or binuclear unsubstituted aromatic carbocycle or heterocycle having 0 to 4 N atoms, O atoms and/or S atoms or being monosubstituted or polysubstituted by Hal, A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³ or CON(R³)₂, G represents -[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nO-,

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin W N, CR³, oder ein sp² hybridisiertes C-Atom, E zusammen mit W einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 0 bis 3 N-, 0 bis 2 O- und/oder 0 bis 2 S-Atomen, der eine Doppelbindung enthalten kann, D einen ein- oder zwelkernigen unsubstlituierten oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³ oder CON(R³)₂ substituierten aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, 0- und/oder S- Atomen, G -[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nNR³-, -[C(R⁴)₂]_nO-, -[C(R⁴)₂]_nS- oder -[C(R⁴)₂]_nCONR³[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nNR³CO[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nNR³[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nO[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nCO[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_n-

- 64546 Mörfelden-Walldorf (DE). **GLEITZ, Johannes** [DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der f\u00fcr \u00e4nden der Anspr\u00fcche geltenden
 Frist; Ver\u00fcffentlichung wird wiederholt, falls \u00e4nderungen
 eintreffen
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 6. Januar 2005

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

nal Application No PCT/EP2004/002350

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D265/32 C07D413/12

CO7D401/12 A61P7/02

C07C275/26

C07D413/14 A61K31/5377 A61K31/444

C07D417/12

C07D401/14 A61K31/4439

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the	relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/64642 A (COR THERAPEUTICS 7 September 2001 (2001-09-07) page 1, paragraph 1 Definitionen der Gruppen A, D u Seiten 42 und 43 page 180; examples 72,73 claim 1		1-41
X	WO 00/71516 A (COR THERAPEUTICS 30 November 2000 (2000~11-30) cited in the application page 1, paragraph 2 claim 1	S INC)	1-41
Y	WO 02/22575 A (GENENTECH INC (U 21 March 2002 (2002-03-21) page 1, paragraph 1 claim 1	JS)) -/	1-41
X Fun	her documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are lister	d in annex.
"A" docume consider in the consideration in the cons	ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means ent published prior to the international filing date but han the priority date claimed actual completion of the international search 29 October 2004 mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk	"T" later document published after the in or priority date and not in conflict will cited to understand the principle or invention "X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or canninvolve an inventive step when the cannot be considered to involve an document of particular relevance; the cannot be considered to involve an document is combined with one or ments, such combination being obv in the art. "&" document member of the same pate: Date of mailing of the international such considered to involve an international such consi	claimed invention of be considered to document is taken alone of claimed invention inventive step when the more other such document is such doculous to a person skilled
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Cortés, J	

Internal Application No PCT/EP2004/002350

		1/ EF 2004/ 002350
	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Category °	ORGERON OF COCCURRENT, WIRTH INCIDENCE, WHO IS APPROPRIETE, OF THE PERSONNEL PROCESSES	
Y	WO 02/074735 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 26 September 2002 (2002-09-26) page 2, paragraph 3 - paragraph 4 page 21; example 12 claim 1	1-41
(WO 02/14308 A (LILLY CO ELI (US)) 21 February 2002 (2002-02-21) page 1, paragraph 2 examples 5,7 claim 1	1-41
Y	WO 02/057236 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 25 July 2002 (2002-07-25) page 3, paragraph 3 Definition von T, Seite 12 claim 1	1-41
Y	US 5 691 356 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO (US)) 25 November 1997 (1997-11-25) column 1, line 15 - column 3, line 19 column 29 - column 32; examples 7-9,13 column 17, line 42	1-41
Υ	WO 02/48099 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 20 June 2002 (2002-06-20) page 3, paragraph 2 page 46; example 13 claim 1	1-41
Υ	WO 95/23609 A (LILLY CO ELI) 8 September 1995 (1995-09-08) page 3, paragraph 1 claim 1 page 62 - page 63; examples 13,14	1-41
Υ	WO 00/39118 A (ELI LILLY & CO (US)) 6 July 2000 (2000-07-06) page 1, paragraph 2 examples 185,202,203 claim 1	1-41
X	WO 02/083624 A (SCHERING CORP/PHARMACOPEIA INC (US)) 24 October 2002 (2002-10-24) Endprodukt des Synthesebeispiels 13, Seite 111	34,35
X	GB 1 503 244 A (MITSUBISHI CHEM IND (JP)) 8 March 1978 (1978-03-08) N-'N'(m-trifluoromethylphenyl) carbamoyl! prolin page 4, line 38 - line 39	34,35
	-/	

Intertanal Application No PCT/EP2004/002350

Continu	(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
tegory *		Relevant to claim No.			
	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 27 June 1988 (1988-06-27), XP002282645 Database accession no. BRN 88135 abstract & HAMILTON: J. BIOL. CHEM., vol. 198, 1952, page 587,	34,35			
	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 27 June 1988 (1988-06-27), XP002282646 Database accession no. BRN 102211 abstract & FISCHER: CHEM. BER., vol. 34, 1901, page 452,	34,35			
(DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 19 March 1991 (1991-03-19), XP002282647 Database accession no. BRN 3971830 abstract & MORTIMER: J. CHEM. SOC., 1961, pages 189-201,	34,35			
(DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 9 August 1996 (1996-08-09), XP002283422 Database accession no. BRN 7437586 abstract & GLASS ET AL: ARCH. PHARM., vol. 328, no. 10, 1995, pages 709-719,	37-39			
P,X	WO 03/045912 A (WARNER LAMBERT CO LLT (US)) 5 June 2003 (2003-06-05) page 293 - page 294; examples 135,136 page 1, paragraph 1 page 142 - page 157; tables 1,2 page 158, paragraph 1 page 221 - page 235; examples 28-50 page 251 - page 257; examples 75-82 page 268 - page 271; examples 101,102,104-106 page 301 - page 314; examples 149-173 page 322; example 178 claims/	1-41			

nel Application No PCT/EP2004/002350

.(Continua	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
ategory °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
·,Х	WO 03/050088 A (ELI LILLY &CO (US)) 19 June 2003 (2003-06-19) page 1, paragraph 2 page 75; example 14 page 77; examples 17,18 claims	1-41
	·	

International application No. EP04/2350

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This inte	mational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1.	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. X	Claims Nos.: 1-15,17-22, 34 (partly), 35, 37-39 (partly) because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: See annex PCT/ISA/210
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This Int	ernational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
	See supplemental sheet
1. X	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remar	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. X No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box II, 2

Claims 1-15, 17-22, 34 (in part), 35, 37-39 (in part)

The definitions of groups WE and T are unclear within the meaning of PCT Article 6. Thus, according to the definition in claim 1, the ring WE is a saturated ring which can contain a double bond (this is *per se* contradictory) and one or a plurality of oxo groups. Ring T is defined as a saturated or unsaturated ring which is mono- or di-oxo-substituted. According to these definitions, it is unclear whether rings such as 3,4-dihydro-4-oxopyrimidine, 3-oxo-2,3-dihydro-pyrazole, which are aromatic in their enol form, are included. This can be generalized to the extent that it is unclear whether or not hydroxy-substituted aromates in general are covered and where the boundary is.

Furthermore, claims 1 to 15 and 17 to 22 cover so many possible variations that it appears impossible to carry out a meaningful, reliable structural search. In formula I, the only structurally established group is the carbonyl group, and the structural information in formula I is essentially that the molecule has to contain three rings linked via two bridge elements, a terminal ring having to contain an exocyclic double bond to a heteroatom. However, as already explained, it is unclear whether or not the middle and terminal rings can be aromatic.

Therefore the search was restricted to the subject matter of claim 16 which is clear within the meaning of PCT Article 6.

For claim 34, such a large number of documents prejudicial to novelty was found that it does not appear reasonable to mention them in detail. Therefore only some of these documents will be cited by way of example.

The intermediate compounds in claim 35 are not intermediate compounds of the compounds as per claim 16 and therefore no search was carried out for them.

The intermediate compounds in claims 37 to 39 were searched only insofar as they relate to intermediate compounds of the compounds as per claim 16.

International application No. EP04/2350

The compounds as per claim 23 were searched only insofar as they are covered by claim 16.

The other claims, claims 26 to 33, 40 and 41, were searched only insofar as they relate to compounds as per claim 16.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, Part C, VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

nformation on patent family members

Intermenal Application No
PCT/EP2004/002350

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0164642		07-09-2001	AU	4535301 A	12-09-2001
NO 0104042	••	0, 00 2002	ΑÜ	5078301 A	12-09-2001
			AU	7486700 A	17-04-2001
			BR	0014076 A	15-10-2002
			CA	2385592 A1	22-03-2001
			CA	2401778 A1	07-09-2001
			CN	1391555 T	15-01-2003
			CZ	20020961 A3	14-08-2002
			EP	1216228 A2	26-06-2002
			EP	1259485 A2	27-11-2002
			HU	0203289 A2	28-01-2003
			JP	2003509406 T	11-03-2003
			NO	20021229 A	21-05-2002
			WO	0119788 A2	22-03-2001
			WO	0164642 A2	07-09-2001
			MO	0164643 A2	07-09-2001
			US	2003162690 A1	28-08-2003
			US	2004097561 A1	20-05-2004
			US 	2002002183 A1	03-01-2002
WO 0071516	Α	30-11-2000	AU	5283600 A	12-12-2000
			AU	5284000 A	12-12-2000
			CA	2371904 A1	30-11-2000
			CA	2374788 A1	30-11-2000
			EP	1185511 A2	13-03-2002
			EP	1185512 A2	13-03-2002 07-01-2003
			JP	2003500390 T	07-01-2003
			JP	2003500391 T	30-11-2000
			WO WO	0071515 A2 0071516 A2	30-11-2000
			US	6673817 B1	06-01-2004
		21-03-2002	AU	8881901 A	26-03-2002
WU UZZZ3/3	Λ.	21 03 2002	CA	2421548 A1	21-03-2002
			EP	1317429 A1	11-06-2003
			ĴΡ	2004509104 T	25-03-2004
			WO.	0222575 A1	21-03-2002
			ÜS	2002055469 A1	09-05-2002
WO 02074735	A	26-09-2002	DE	10113402 A1	26-09-2002
H2 0501-1/00	••		CA	2441427 A1	26-09-2002
			WO	02074735 A2	26-09-2002
			ΕP	1385818 A2	04-02-2004
			HU	0303512 A2	28-01-2004
			US	2004097550 A1	20-05-2004
WO 0214308	Α	21-02-2002	AU	8287101 A	25-02-2002
	• •		ΕP	1311501 A1	21-05-2003
			MO	0214308 A1	21-02-2002
			US	2004010017 A1	15-01-2004
WO 02057236	Α	25 - 07-2002	DE	10102322 A1	25-07-2002
	•		BR	0116804 A	17-02-2004
			CA	2434937 A1	25-07-2002
			CZ	20032151 A3	12-11-2003
			WO	02057236 A1	25-07-2002
			ED.	1351938 A1	15-10-2003
			EP SK	10142003 A3	03-02-2004

mormation on patent family members

Intercental Application No
PCT/EP2004/002350

	ent document in search report		date		member(s)		date
WO	02057236	Α		US	2004087582	A1	06-05-2004
US	5691356	Α	25-11-1997	NONE			
WO	0248099	Α	20-06-2002	DE	10063008		20-06-2002
				AU	2188102		24-06-2002
				BR	0116115		23-12 - 2003 20-06-2002
				CA	2431766 1481358		10-03-2004
				CN CZ	20031773		12-11-2003
				WO	0248099		20-06-2002
				EP	1341755		10-09-2003
				HU	0303296		28-01-2004
				JP	2004515538		27-05-2004
				NO	20032695		13-06-2003
				SK	8292003		07-10-2003 26-02-2004
				US 	2004038858	—————	20-02-2004
WO	9523609	Α	08-09-1995	AT	250028		15-10-2003 08-01-1998
				AU AU	684918 1975295		18-09-1995
				BR	9506979		18-09-1993
				CA	2183464		09-08-1995
				CN	1147205		09-04-1997
				CZ	9602584		11-06-1997
				DE	69531753		23-10-2003
				DE	69531753		21-10-2004
				DK	672658		12-01-2004
				EP EP	1361212 0672658		12-11-2003 20-09-1995
				ES	2206479		16-05-2004
				FI	963451		03-09-1996
				ΗŪ	76330		28-08-1997
				ΙL	112795		28-01-200
				JP	9509937		07-10-1997
				NO	963684		28-10-1990
				NZ	282588 320637		19-12-199 13-10-199
				PL PT	672658		27-02-200
				RU	2148585		10-05-200
				SI	672658		29-02-200
				TW	401403		11-08-200
				WO	9523609		08-09-199
				US	5705487		06-01-199
				US	5726159 5707966		10-03-1999 13-01-1999
				US Za	9501617		27-02-199
			06 07 0000		272633		15-08-200
WO	0039118	Α	06-07-2000	AT AU	2055500		31-07-200
				CA	2361149		06-07-200
				DE	69919212		09-09-200
				EP	1140903	3 A1	10-10-200
				JP	2002533454		08-10-200
				MO	0039118		06-07-200
				US US	2004029874 6635657		12-02-200 21-10-200
				บจ	003505	DI	21-10-200

mormation on patent family members

Internal Application No PCT/EP2004/002350

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 02083624		24-10-2002	BR	0208957 A	22-06-2004
MO 05000054	^	_ , 10 L00L	CA	2444031 A1	24-10-2002
			CZ	20032831 A3	17-03-2004
			EP	1381590 A1	21-01-2004
			NO.	20034612 A	08-12-2003
			NZ	529551 A	19-12-2003
			SK	12882003 A3	08-06-2004
			WO	02083624 A1	24-10-2002
			ÜS	2004097547 A1	20-05-2004
			US	2004106794 A1	03-06-2004
			US	2004147559 A1	29-07-2004
GB 1503244	Α	08-03-1978	JP	51095134 A	20-08-1976
u D 10002	• •		JP	52042877 A	04-04-1977
			JP	52042893 A	04-04-1977
			CA	1076114 A1	22-04-1980
			CH	624272 A5	31-07-1981
			DE	2604989 A1	19-08-1976
			FR	2300083 A1	03-09-1976
			NL	7601296 A	12-08-1976
WO 03045912		05-06-2003	BR	0214519 A	13-10-2004
			CA	2468715 A1	05-06-2003
			EP	1465864 A1	13-10-2004
			WO	03045912 A1	05-06-2003
			US	2003162787 A1	28-08-2003
WO 03050088	<u>-</u> -	19-06-2003	EP.	1456175 A1	15-09-2004
			WO	03050088 A1	19-06-2003

Internanales Aktenzeichen PCT/EP2004/002350

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D265/32 C07D413/12 C07D401/12 C07C275/26 CO7D417/12 C07D401/14 C07D413/14 A61K31/5377 A61K31/444 A61K31/4439 A61P7/02

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) $IPK \ 7 \ CO7D \ CO7C \ A61K \ A61P$

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	der in Betracht kommenden Telle	Betr. Anspruch Nr.
х	WO 01/64642 A (COR THERAPEUTICS (7. September 2001 (2001-09-07) Seite 1, Absatz 1 Definitionen der Gruppen A, D und Seiten 42 und 43 Seite 180; Beispiele 72,73 Anspruch 1		1-41
X	WO 00/71516 A (COR THERAPEUTICS I 30. November 2000 (2000-11-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Absatz 2 Anspruch 1	NC)	1-41
Υ	WO 02/22575 A (GENENTECH INC (US) 21. März 2002 (2002-03-21) Seite 1, Absatz 1 Anspruch 1	·/	1-41
	ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
Besondere "A" Veröffe aber n "E" älteres Anme "L" Veröffe schelr anden soll oc ausge "O" Veröffe eine E "P" Veröffe	e Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : ntlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, sicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen idedatum veröffentlicht worden ist ntlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- nen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer en im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden ier die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie	kann nicht als auf enrinderischer i al werden, wenn die Veröffentlichung Veröffentlichungen dieser Kategorie diese Verbindung für einen Fachma "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselb	thi worden ist und mit der nur zum Verständnis des der ps oder der ihr zugrundellegenden leutung; die beanspruchte Erfindung tilchung nicht als neu oder auf trachtet werden leutung; die beanspruchte Erfindung gkeit beruhend betrachtet mit einer oder mehreren anderen in Verbindung gebracht wird und nn nahellegend ist
Datum des	Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen	Recherchenberichts
2	9. Oktober 2004	1 2. 11. 20	<u> </u>
Name und	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswljk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Bevollmächligter Bediensteter Cortés, J	

Interrenales Aktenzeichen
PCT/EP2004/002350

		7 EF 20047 002350
	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	eile Betr. Anspruch Nr.
Kategorie®	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden To	elle Dell'. Alispituti Ni.
Y	WO 02/074735 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 26. September 2002 (2002-09-26) Seite 2, Absatz 3 - Absatz 4 Seite 21; Beispiel 12 Anspruch 1	1-41
Y	WO 02/14308 A (LILLY CO ELI (US)) 21. Februar 2002 (2002-02-21) Seite 1, Absatz 2 Beispiele 5,7 Anspruch 1	1-41
Υ	WO 02/057236 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 25. Juli 2002 (2002-07-25) Seite 3, Absatz 3 Definition von T, Seite 12 Anspruch 1	1-41
Y	US 5 691 356 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO (US)) 25. November 1997 (1997-11-25) Spalte 1, Zeile 15 - Spalte 3, Zeile 19 Spalte 29 - Spalte 32; Beispiele 7-9,13 Spalte 17, Zeile 42	1-41
Y	WO 02/48099 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 20. Juni 2002 (2002-06-20) Seite 3, Absatz 2 Seite 46; Beispiel 13 Anspruch 1	1-41
Υ	WO 95/23609 A (LILLY CO ELI) 8. September 1995 (1995-09-08) Seite 3, Absatz 1 Anspruch 1 Seite 62 - Seite 63; Beispiele 13,14	1-41
Υ	WO 00/39118 A (ELI LILLY & CO (US)) 6. Juli 2000 (2000-07-06) Seite 1, Absatz 2 Beispiele 185,202,203 Anspruch 1	1-41
X	WO 02/083624 A (SCHERING CORP/PHARMACOPEIA INC (US)) 24. Oktober 2002 (2002-10-24) Endprodukt des Synthesebeispiels 13, Seite 111	34,35
X	GB 1 503 244 A (MITSUBISHI CHEM IND (JP)) 8. März 1978 (1978-03-08) N-'N'(m-trifluoromethylphenyl) carbamoyl! prolin Seite 4, Zeile 38 - Zeile 39	34,35
	-/	

Intermales Aktenzeichen
PCT/EP2004/002350

PC1/EP2004/002350				
C.(Fortsetz	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN			
Kategorle	Bezelchnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden	Telle Betr. Anspruch Nr.		
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 27. Juni 1988 (1988-06-27), XP002282645 Database accession no. BRN 88135 Zusammenfassung & HAMILTON: J. BIOL. CHEM., Bd. 198, 1952, Seite 587,	34,35		
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 27. Juni 1988 (1988-06-27), XP002282646 Database accession no. BRN 102211 Zusammenfassung & FISCHER: CHEM. BER., Bd. 34, 1901, Seite 452,	34,35		
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 19. März 1991 (1991-03-19), XP002282647 Database accession no. BRN 3971830 Zusammenfassung & MORTIMER: J. CHEM. SOC., 1961, Seiten 189-201,	34,35		
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 9. August 1996 (1996-08-09), XP002283422 Database accession no. BRN 7437586 Zusammenfassung & GLASS ET AL: ARCH. PHARM., Bd. 328, Nr. 10, 1995, Seiten 709-719,	37-39		
P,X	WO 03/045912 A (WARNER LAMBERT CO LLT (US)) 5. Juni 2003 (2003-06-05) Seite 293 - Seite 294; Beispiele 135,136 Seite 1, Absatz 1 Seite 142 - Seite 157; Tabellen 1,2 Seite 158, Absatz 1 Seite 221 - Seite 235; Beispiele 28-50 Seite 251 - Seite 257; Beispiele 75-82 Seite 268 - Seite 271; Beispiele 101,102,104-106 Seite 301 - Seite 314; Beispiele 149-173 Seite 322; Beispiel 178 Ansprüche	1-41		
	_/			

Interrenales Aktenzeichen
PCT/EP2004/002350

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN						
Kategorie®	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.				
P,X	WO 03/050088 A (ELI LILLY &CO (US)) 19. Juni 2003 (2003-06-19) Seite 1, Absatz 2 Seite 75; Beispiel 14 Seite 77; Beispiele 17,18 Ansprüche	1-41				



Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:
1 Ansprüche Nr
well sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. X Ansprüche Nr. 1-15,17-22, 34 (teilweise), 35, 37-39 (teilweise) weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorge affallen.
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich s1ehe BEIBLATT PCT/ISA/210
3. Ansprüche Nr. well es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:
siehe Zusatzblatt
STETIE ZUSUUZDTUUU
1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchlerbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die
Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recher- chenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen er-
faßt:
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.2

Ansprüche Nr.: 1-15,17-22, 34 (teilweise), 35, 37-39 (teilweise)

Die Definitionen der Gruppen WE und T sind unklar im Sinne des Artikels 6 PCT. So ist nach der Definition in Anspruch 1 der Ring WE ein gesättigter Ring der eine Doppelbindung (dies für sich ist schon ein Wiederspruch) und eine oder mehrere Oxogruppen enthalten kann, Ring T ist definiert als gesättigter oder ungesättigter Ring der ein- oder zweifach oxo-substituiert ist. Nach diesen Definitionen ist unklar ob Ringe wie z.B. 3,4-dihydro-4-oxopyrimidin, 3-oxo-2,3-dihydro-pyrazol, die in ihrer Enolform aromatisch sind, umfasst werden. Dies lässt sich dahingehend verallgemeinern, dass unklar ist, ob generell hydroxysubstituierte Aromaten umfasst werden oder nicht, bzw. wo die Grenze ist.

Ferner umfassen die Ansprüche 1-15 und 17-22 so viele Variationsmöglichkeiten, dass eine sinnvolle und zuverlässige Strukturrecherche nicht möglich erscheint. In Formel I ist die einzige strukturell festgelegte Gruppe die Carbonylgruppe und die in Formel I enthaltene Strukturinformation ist im Wesentlichen die, dass das Molekül drei über zwei Brückenelemente verknüpfte Ringe enthalten muss, wobei ein endständiger Ring eine exocyclische Doppelbindung zu einem Heteroatom enthalten muss. Wobei, wie bereits erläutert, unklar ist, ob der mittlere und der besagte endständige Ring aromatisch sein können oder nicht.

Die Recherche wurde daher auf den Gegenstand des Anspruchs 16 beschränkt, der klar im Sinne des Artikels 6 PCT ist.

Für die Ansprüche 34 wurde eine so grosse Zahl neuheitsschädlicher Dokumente gefunden, dass es nicht sinnvoll erscheint diese vollständig zu aufzuführen. Daher werden nur einige exemplarisch zitiert.

Die Zwischenverbindungen des Anspruchs 35 sind keine Zwischenverbindungen der Verbindungen des Anspruchs 16 und wurden daher nicht recherchiert.

Die Zwischenverbindungen der Ansprüche 37-39 wurden nur insowe1t recherchiert, wie sie sich auf Zwischenverbindungen der Verbindungen des Anspruchs 16 beziehen.

Die Verbindungen des Anspruchs 23 wurden nur insoweit recherchiert, wie sie vom Anspruch 16 umfasst werden.

Die restlichen Ansprüche 26-33, 40 und 41 wurden nur insoweit recherchiert, wie sie sich auf Verbindungen des Anspruchs 16 beziehen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

Angaben zu Veröffentillchungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intermales Aktenzeichen
PCT/EP2004/002350

					2004/002350
im Recherchenbericht geführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamille	Datum der Veröffentlichung
WO 0164642		07-09-2001	AU	4535301 A	12-09-2001
"0 070101E	••		AU	5078301 A	12-09-2001
			AU	7486700 A	17-04-2001
			BR	0014076 A	15-10-2002
			CA	2385592 A1	22-03-2001
			CA	2401778 A1	07-09-2001
			CN	1391555 T	15-01-2003
			CZ	20020961 A3	14-08-2002
			EP	1216228 A2	26-06-2002
			EΡ	1259485 A2	27-11-2002
			HU	0203289 A2	28-01-2003
			JP	2003509406 T	11-03-2003
			NO	20021229 A	21-05-2002
			WO	0119788 A2	22-03-2001
			WO	0164642 A2	07-09-2001
			WO	0164643 A2	07-09-2001
			US	2003162690 A1	28-08-2003
			บร	2004097561 A1	20-05-2004
			US	2002002183 A1	03-01-2002
WO 0071516	Α	30-11-2000	AU	5283600 A	12-12-2000
•			AU	5284000 A	12-12-2000
			CA	2371904 A1	30-11-2000
			CA	2374788 A1	30-11-2000
			EP	1185511 A2	13-03-2002
			EP	1185512 A2	13-03-2002
			JP	2003500390 T	07-01-2003
			JP	2003500391 T	07-01-2003
			MO	0071515 A2	30-11-2000
			MO	0071516 A2	30-11 - 2000 06-01-2004
			US	6673817 B1	
WO 0222575	Α	21-03-2002	AU	8881901 A	26-03-2002
			CA	2421548 A1	21-03-2002
			EP	1317429 A1	11-06-2003
			JP	2004509104 T	25-03-2004
			WO	0222575 A1	21-03-2002
			US	2002055469 A1	09-05-2002
WO 02074735	Α	26-09-2002	DE	10113402 A1	26-09-2002
			CA	2441427 A1	26-09-2002
			MO	02074735 A2	26-09-2002
			EP	1385818 A2	04-02-2004
			HU	0303512 A2	28-01-2004
			US	2004097550 A1	20-05-2004
WO 0214308	Α	21-02-2002	AU	8287101 A	25-02-2002
			EP	1311501 A1	21-05-2003
			WO	0214308 A1	21-02-2002
			US	2004010017 A1	15-01-2004
WO 02057236	Α	25-07-2002	DE	10102322 A1	25-07-2002
			BR	0116804 A	17-02-2004
			CA	2434937 A1	25-07-2002
			CZ	20032151 A3	12-11-2003
			MO	02057236 A1	25-07-2002
			EP SK	1351938 A1 10142003 A3	15-10-2003 03-02-2004

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intermales Aktenzeichen
PCT/EP2004/002350

, anguarde and votorion international and and an account in an account in a contract in the co				PCT/EP2004/002350				
	echerchenbericht tes Patentdokumen	t	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung	
WO	02057236	A		US	2004087582	2 A1	06-05-2004	
US	5691356	A	25-11 - 1997	KEIN	E			
MU 	0248099	Α	20-06-2002	DE	1006300	B A1	20-06-2002	
140	QE-10073			ĀŪ	218810		24-06-2002	
				BR	011611		23-12-2003	
				CA	243176		20-06-2002	
				CN	148135		10-03-2004	
				CZ	2003177		12-11-2003 20-06-2002	
				WO EP	024809 134175		10-09-2003	
				HU	030329		28-01-2004	
				JP	200451553		27-05-2004	
			•	NO	2003269		13-06-2003	
				SK	829200	3 A3	07-10-2003	
				US 	200403885	8 A1 	26-02-2004	
WO	9523609	A	08-09-1995	AT	25002		15-10-2003	
				AU	68491		08-01-1998 18-09-1995	
				AU BR	197529 950697		18-11-1997	
			CA	218346		09-08-1995		
				CN		5 A ,B	09-04-1997	
				CZ	960258		11-06-1997	
				DE	6953175	3 D1	23-10-2003	
				DE	6953175		21-10-2004	
			DK	67265		12-01-2004 12-11-2003		
				EP	136121 067265		20-09-1995	
				EP ES	220647		16-05-2004	
				FI	96345		03-09-1996	
				нŪ	7633	0 A2	28-08-1997	
				IL	11279		28-01-2001	
			•	JP	950993		07-10-1997	
				NO	96368		28-10-1996 19-12-1997	
				NZ Pl	28258 32063		13-10-1997	
				PT	67265		27-02-2004	
				ŔÚ	214858		10-05-2000	
				ŠĪ	67265	8 T1	29-02-2004	
				TW	40140		11-08-2000	
				MO	952360		08-09-1995	
				US	570548		06-01-1998 10-03-1998	
				US	572615 570796		13-01-1998	
			US ZA	95016		27-02-1997		
WO 0039118	A	06-07-2000	AT	2726	 33 T	15-08-2004		
WU	0033110	A	00 07 2000	ΑÙ	20555		31-07-2000	
				CA	23611	49 A1	06-07-2000	
				DE	699192		09-09-2004	
				EP	11409		10-10-2001	
				JP	20025334		08-10-2002	
				WO	00391		06-07-2000 12-02-2004	
				US US	20040298 66356		21-10-2003	

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intermanales Aktenzeichen
PCT/EP2004/002350

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokumen	t	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 02083624	A	24-10-2002	BR	0208957	A	22-06-2004
			CA	2444031	A1	24-10-2002
			CZ	20032831	A3	17-03-2004
			ĒΡ	1381590	A1	21-01-2004
			NO	20034612	Α	08-12-2003
			NZ	529551	Α	19-12-2003
			SK	12882003	A3	08-06-2004
			WO	02083624	A1	24-10-2002
			US	2004097547	A1	20-05-2004
			US	2004106794	A1	03-06-2004
			US	2004147559	A1	29-07-2004
GB 1503244	 А	08-03-1978	JP	51095134	Α	20-08-1976
			JΡ	52042877	Α	04-04-1977
			JP	52042893	Α	04-04-1977
			CA	1076114	A1	22-04-1980
			CH	624272	A5	31-07-1981
			DE		A1	19-08-1976
			FR	2300083	A1	03-09-1976
			NL	7601296	Α	12-08-1976
WO 03045912	A	05-06-2003	BR	0214519	Α	13-10-2004
			CA		A1	05-06-2003
			ΕP	1465864	A1	13-10-2004
			WO	03045912	A1	05-06-2003
			US	2003162787	A1	28-08-2003
WO 03050088	Α	19-06-2003	EP	1456175	A1	15-09-2004
			WO	03050088	A1	19-06-2003